

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СОЧЕТАННОЙ ФОТОННО-НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ И ШЕИ В УРАЛЬСКОМ ЦЕНТРЕ НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ

**А.В. Важенин¹, Г.Н. Рыкованов², Г.В. Мокичев², Е.Ю. Кандакова¹,
З.З. Мунасипов¹, А.И. Степанова¹, Д.Н. Астафьев¹**

*ГЛПУ «Челябинский областной онкологический центр – Уральская клиническая база»
ФГУ «Российского центра рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения
и социального развития РФ¹
ВНИИТФ - Федеральный ядерный центр им. ак. Е.И. Забабахина, г. Челябинск²*

Проведен сравнительный анализ эффективности сочетанной фотонно-нейтронной терапии злокачественных опухолей головы и шеи у 589 больных. Общая однолетняя выживаемость больных, получивших курс сочетанной фотонно-нейтронной терапии (СФНТ), составила 95 %, трёхлетняя – 86 %, пятилетняя – 78 %. Безрецидивная однолетняя выживаемость составила 88 %, трёхлетняя – 58 %, пятилетняя – 48 %. Частота лучевых реакций в сравниваемых группах была практически одинаковой. Модернизация центра нейтронной терапии в 2003–2005 гг. позволила значительно улучшить непосредственные результаты. Однолетняя безрецидивная выживаемость в группе больных, получивших СФНТ после модернизации комплекса, составила 96 % против 88 % в группе больных, получивших лечение в центре нейтронной терапии до 2003 г.

Ключевые слова: нейтронная терапия, злокачественные опухоли головы и шеи.

REMOTE RESULTS OF COMBINED PHOTON-NEUTRON THERAPY OF MALIGNANT TUMOURS OF THE HEAD AND NECK IN THE URAL CENTER OF NEUTRON THERAPY

A.V. Vazhenin¹, G.N. Rykovanov², G.V. Mokichev², E.U. Kandakova¹,
Z.Z. Munasipov¹, D.N. Astafjev¹, A.I. Stepanova¹

*GLPU the Chelyabinsk regional oncological center – Ural clinical base FGU «The Russian center of radiology and roentgenology» Ministries of Health and social development of the Russian Federation¹,
Academician E.I. Zababakhin Russia Scientifically Research Institute of Technical Physics RSITP the federal nuclear center of Chelyabinsk²*

The analysis of effectiveness of combined photon-neutron therapy (CPNT) in 589 cases of head and neck cancer was held. Common one year survival rate of patients who overcome a course of CPNT was 95 %, three years – 86 %, five years – 78 %. Non-recidive annual survival rate has made 88 %, three year – 58 %, five years – 48 %. Frequency of beam reactions in compared groups was practically identical. Recidives of disease in overwhelming majority of cases arose in the first 2 years after after the treatment. Modernization of the Neutron Therapy Center in 2003–05 permitted to highly increased the nearest results. Non-recidive survival rate in group of the patients who have received CPNT after modernization of a complex has made 96 % versus 88 % in group of the patients who have received treatment in the center of neutron therapy up to 2003.

Key words: neutron therapy, malignant tumors of head and neck.

Проблема лечения радиорезистентных злокачественных опухолей головы и шеи в РФ имеет важное социальное значение, поскольку основной контингент пациентов состоит из лиц социально активного работоспособного возраста. Большой объем первичной опухоли и преобладание в ней деструктивных процессов являются причиной снижения радиорезистентности опухоли [20–22]. Наряду с ростом онкологической заболеваемости сохраняется весьма

опасная тенденция возникновения рецидивов после традиционного лучевого лечения [12, 13]. Благодаря использованию новых конверсионных технологий за последнее время значительно повысилась эффективность лечения больных с данной патологией [1, 5, 6]. Особый интерес представляет терапевтический потенциал плотноионизирующих излучений, в частности быстрых нейтронов. Первые исследования, посвященные изучению влияния быстрых нейтро-

нов на биологический объект, были начаты в 1966 г. в Хаммерсмитском госпитале в Лондоне [24, 25]. Накопленный мировой опыт показал, что проведение нейтронной терапии существенно повышает эффективность лучевого лечения за счет более выраженного повреждающего действия [6, 24–26]. Благодаря высоким значениям линейной передачи энергии тяжёлых ядерных частиц нейтроны обладают более высокими по сравнению с традиционно используемыми видами излучения значениями относительной биологической эффективности [14, 23, 25]. В индустриально развитых странах отмечается тенденция к возрастанию роли плотноионизирующих излучений в лечении злокачественных опухолей, что связано с органосохраняющей направленностью этой терапии, позволяющей добиться выздоровления на фоне хорошей социальной и семейной реабилитации [22–24]. По сообщениям отечественных и зарубежных авторов, чётко определяется превосходство различных вариантов дистанционной нейтронной терапии над фотонной терапией при лечении опухолей слюнных желез, околоносовых пазух, неэпидермоидных и рецидивных опухолей головы и шеи, мягкотканых сарком, аденокарцином предстательной железы, паллиативном лечении меланом и опухолей прямой кишки [15, 16, 25, 26]. Оптимальным представляется использование сочетанной гамма-нейтронной терапии с вкладом нейтронов в дозу радикального курса лучевой терапии 20–40 %, что позволяет сохранить преимущество чисто нейтронного облучения и ослабить его недостатки, давая возможность резко расширить контингент больных, которым показан данный метод лучевой терапии [22]. В России в настоящее время нейтронную терапию проводят в трех центрах: с 1980 г. в г. Томске, в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, на циклотроне У-120 Института ядерной физики, с 1993 г. в г. Обнинске – в МРНЦ РАМН, где использовали в качестве источника нейтронов ядерный реактор БР-10, с 1997 г. исследования по нейтронной тематике начаты на базе РФЯЦ – ВНИИТФ им. ак. Е.И. Забабахина на нейтронном генераторе НГ-12И [1, 4, 5, 7–12]. Определены роль и место нейтронной терапии в лечении местно-распространенных форм злокачественных опухолей в области головы

и шеи, рецидивов, метастазов, показания к применению быстрых нейтронов в комбинированном лечении, дана сравнительная оценка эффективности различных режимов нейтронной и смешанной терапии в комбинированном и лучевом лечении, проведена оценка поздних лучевых повреждений. На сегодняшний день 27-летний опыт томских коллег, изучающих эффективность низкоэнергетических быстрых нейтронов, 15-летний опыт ученых Обнинска, использующих в лечении быстрые нейтроны реактора, 7-летний опыт, накопленный в Уральском центре нейтронной терапии, ярко демонстрируют успехи применения быстрых нейтронов в онкологии и позволяют считать целесообразным продолжение исследований в данном направлении, особенно на базе использования источников нейтронов высоких энергий. Достигнут несомненный прогресс в использовании нейтронной терапии в области лечения первичных резистентных опухолей головы и шеи, позволивших в 1,5 раза повысить эффективность воздействия, лечение которых традиционными способами мало, а часто и практически неэффективно [1, 2, 6, 8–12, 16, 17]. При большинстве опухолей многими авторами сегодня обсуждается уже не сам факт целесообразности и эффективности нейтронной терапии, а детали ее использования: концепция в определении оптимального режима фракционирования, показания к назначению в различных комбинациях комбинированного и комплексного лечения, четкое представление о последовательности применения. Особое звучание приобретают вопросы тактики при лечении ранних рецидивов после проведения конвенциональной лучевой терапии [1, 17, 26].

За 15 лет (1992–2006 гг.) в Уральском центре нейтронной терапии накоплен большой опыт по организации работ на нейтронном генераторе НГ-12И. Оценены физические и биологические параметры пучка нейтронов мощности 12 МэВ, биологическая эффективность пучка высокоэнергетических нейтронов. Разработаны методология, схемы лечения, показания к применению пучка быстрых нейтронов мощностью 12 МэВ у онкологических больных, разработаны методы по профилактике лучевых осложнений. [2, 7]. За указанный период существенно вырос-

ла пропускная способность центра, улучшилось качество жизни пациентов данной патологии [1, 2].

Целью нашей работы является оценка эффективности сочетанной фотонно-нейтронной терапии (СФНТ) больных с радиорезистентными опухолями области головы и шеи.

Материал и методы

За период с 1999 по 2007 г. курс нейтронной терапии в нашем центре получили 589 больных местно-распространенными злокачественными новообразованиями области головы и шеи III–IV стадии согласно пятому изданию TNM классификации. Исследуемую группу составили пациенты со следующей патологией: рак гортани – 149 (25,3 %), опухоли головного мозга – 140 (22 %), рак дна полости рта – 40 (6,8 %), рак ротоглотки – 32 (5,4 %), рак языка – 28 (4,8 %), рак носоглотки – 16 (2,7 %), рак слизистой носа – 11 (1,9 %), рак гортаноглотки – 6 (1 %), рак губы – 12 (2 %), рак кожи – 14 (2,4 %), метастазы в лимфатические узлы шеи – 33 (5,6 %), различные виды сарком – 11 (1,9 %), опухоли околоушной слюнной железы – 21 (4 %), рак верхней и нижней челюсти – 11 (1,9 %), рак орбиты – 6 (1 %), рак щитовидной железы – 3 (0,5 %), прочие – 56 (10 %). Возраст больных колебался в пределах 9–79 лет, средний возраст – 61 год. В зависимости от метода лечения больные были распределены на 2 группы:

I группа – 449 больных, получивших курс СФНТ на различных этапах лечения (исключены пациенты с опухолью головного мозга),

II группа (сравнения) – 1220 больных, получивших радикальный курс конвенциональной лучевой терапии в самостоятельном варианте.

Группы существенно не отличались между собой по распространенности и локализации первичного очага и другим показателям. У 70 % больных распространенность опухоли соответствовала T₃₋₄ стадии. В 22 % случаев были зарегистрированы метастазы в лимфатические узлы шеи.

Источником быстрых нейтронов со средней энергией 10–12 МэВ служил нейтронный генератор НГ-12И. Этап нейтронного облучения проводился в режиме мультифракционирования, РОД 0,3 Гр 2 раза в день с интервалом между

фракциями не менее 3 ч до СОД 2,4 Гр. Доза 2,4 Гр достигалась равными порциями за 8 сеансов. Средняя энергия нейтронов в свободном пространстве равна 10,5 МэВ, доля гамма-излучения составляет 4–8 %. Относительная биологическая эффективность соответствует 14,4 Гр гамма-излучению. Применялся расщепленный курс лучевой лечения. Больным основной группы курс сочетанной фотонно-нейтронной терапии начинался с фотонного этапа в ЧООД с использованием гамма-терапевтических аппаратов «Рокус-М», «Агат-Р», медицинских линейных ускорителей электронов Philips SL-15 и SL-20. Фотонный компонент в двух сравниваемых группах проводился в режимах традиционного, динамического гипо- и суперфракционирования ежедневно с включением в зону лучевого воздействия первичной опухоли и путей регионарного метастазирования до суммарной очаговой дозы 48–50 ИзоГр. Нейтронный этап проводился в конце I этапа СПЛИТ курса лучевой терапии или на втором этапе радикальной программы лучевой терапии. У 4 % больных основной группы этап нейтронной терапии был проведен в начале курса СФНТ (группа больных с опухолью околоушной слюнной железы, после нерадикального хирургического лечения). Вклад нейтронного облучения в суммарную дозу составил 18–25 %. Непосредственно для сеанса нейтронной терапии больные доставлялись на территорию РФЯЦ. После окончания курса нейтронного облучения продолжалась фотонная терапия в ЧООД. Выраженная и полная регрессии служили основанием для проведения на втором этапе гамма-терапии до эквивалентной дозы. При отсутствии реакции со стороны опухоли выполнялось радикальное оперативное вмешательство. В контрольной группе проводился расщепленный курс гамма-терапии при режиме фракционирования и в дозе, не отличающейся (с учетом ОБЭ нейтронов) от использования в основной группе. Местные лучевые реакции не препятствовали реализации намеченного плана лечения, не ухудшали состояние больных, купировались при проведении противовоспалительной терапии. Пациенты исследуемой группы во всех случаях получали курс нейтронной терапии на фоне лазеротерапии рософокусированным лучом ЛНГ-222 для купирования радиоэпителиита.

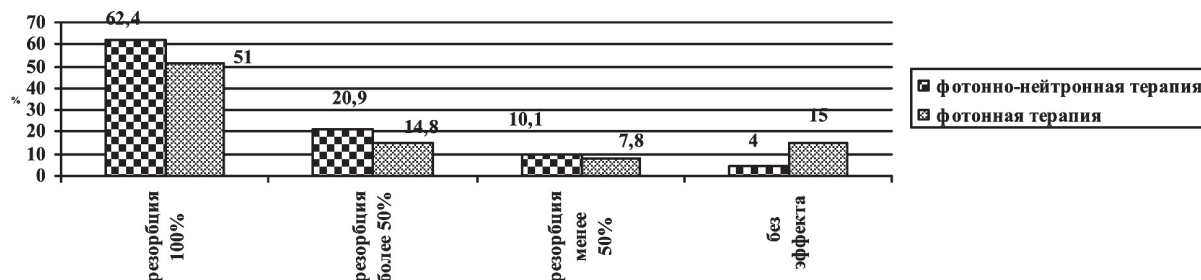


Рис. 1. Непосредственные результаты лучевой терапии в сравниваемых группах

Результаты и обсуждение

Этапная оценка непосредственных результатов сразу после окончания лечения выявила незначительные отличия в сравниваемых группах (рис. 1). Неудовлетворительные результаты получены у больных, с крайне запущенным процессом и больших объемах поражения после проведения паллиативных курсов СФНТ. На первый план при этом вступает общая закономерность применения нейтронов: при опухолях больших размеров – их эффективность снижается. Оценка непосредственных результатов по отдельным локализациям, проведенная в 1999–2003 гг., показала преимущества сочетанной фотонно-нейтронной в сравнении с гамма-терапией при раке гортани, раке слизистой щеки и ротоглотки, значительно хуже результаты СФНТ при опухолях головного мозга и пазух носа (таблица).

Отдаленные обобщенные результаты лечения были оценены у 270 больных, получавших лечение до модернизации комплекса (рис. 2). Общая

однолетняя выживаемость больных, прошедших курс СФНТ, составила 95 %, трёхлетняя – 86 %, пятилетняя – 78 %. Безрецидивная выживаемость составила – 88, 58, и 48 % соответственно (рис. 2). Рецидивы заболевания в подавляющем большинстве случаев возникали в первые 2 года после окончания лечения. Примерно в 2 раза хуже оказались результаты лечения аналогичных больных по традиционным методикам в группе сравнения. Показатели актуальной пятилетней общей и безрецидивной выживаемости в этой группе составили 49 % и 23 % соответственно (рис. 2).

Учитывая высокую эффективность и ежегодное увеличение потребности в рассматриваемом высокотехнологичном методе лечения, в 2001 г. было подготовлено техническое задание по модернизации комплекса, основная цель которого – увеличение тока пучка ионов на мишень, что позволило увеличить мощность дозы и сместить пик максимума ионизации в глубь вещества. Благодаря реконструкции центра пропускная

Таблица

Непосредственные результаты сочетанной фотонно-нейтронной терапии отдельных локализаций злокачественных опухолей

Вид опухоли	СФНТ			Гамма-терапия		
	Полная резорбция, (%)	Резорбция более 50 %, (%)	Резорбция менее 50 %, (%)	Полная резорбция, (%)	Резорбция более 50 %, (%)	Резорбция менее 50 %, (%)
Рак гортани	80	13	7	43	23	34
Рак слизистой щеки	83	13	4	46	26	28
Рак ротоглотки	83	13	4	47	37	14
Рак языка	80	7	13	67	23	10
Опухоли придаточных пазух носа	87	0	13	83	10	7
Опухоли головного мозга	0	29	71	0	13	87

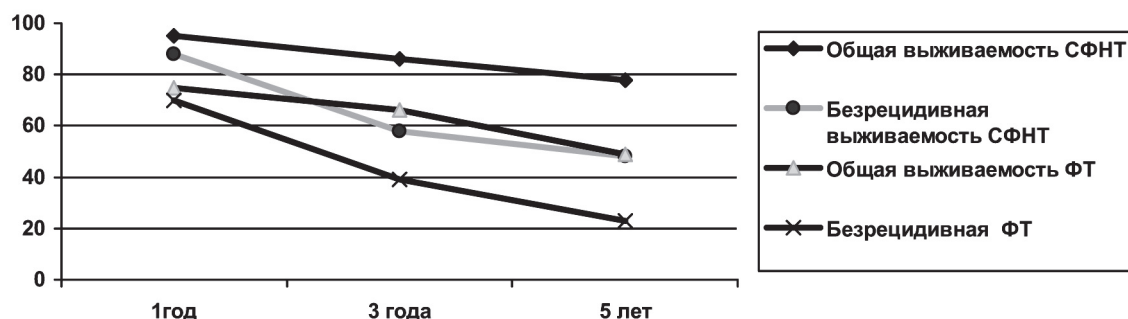


Рис. 2. Показатели общей и безрецидивной выживаемости в сравнимых группах

способность возросла до 250–300 человек в год, в настоящее время это один из самых мощных нейтронных генераторов в мире. В 2005–07 гг. нейтронную терапию получили 283 пациента. Однолетняя общая выживаемость в этой группе составила 98 % ($n=115$). Но запущенность процесса у пациентов в этой группе составила 80 %, что на 10 % больше по сравнению с группой больных, получивших СФНТ до модернизации комплекса. Оценка однолетней выживаемости методом Каплана–Мейера указывает на благоприятный прогноз в дальнейшем в ходе исследования (рис. 3).

Мы изучили характер и частоту лучевых реакций среди больных, получивших этап нейтронной терапии при злокачественных новообразованиях головы и шеи. Из 100 пациентов,

направленных в центр с уже развившимися лучевыми реакциями после этапа фотонной терапии, у 85 % больных эти реакции после окончания нейтронного этапа не прогрессировали. У 8 % отмечено усиление мукозита ротоглотки, у 2 % – перихондрита, у 5 % отмечена кожная эритема, обусловленная сменой тритиевой мишени на момент лечения и глубоко залегающей опухолью.

Обобщая результаты анализа проведенного исследования, можно сделать вывод, что сочетанная фотонно-нейтронная терапия является актуальной и перспективной медицинской технологией, имеющей важное научно-практическое значение. По критерию оценки непосредственных и отдаленных результатов лечения эта методика со вкладом нейтронов в СОД до 25 % по-

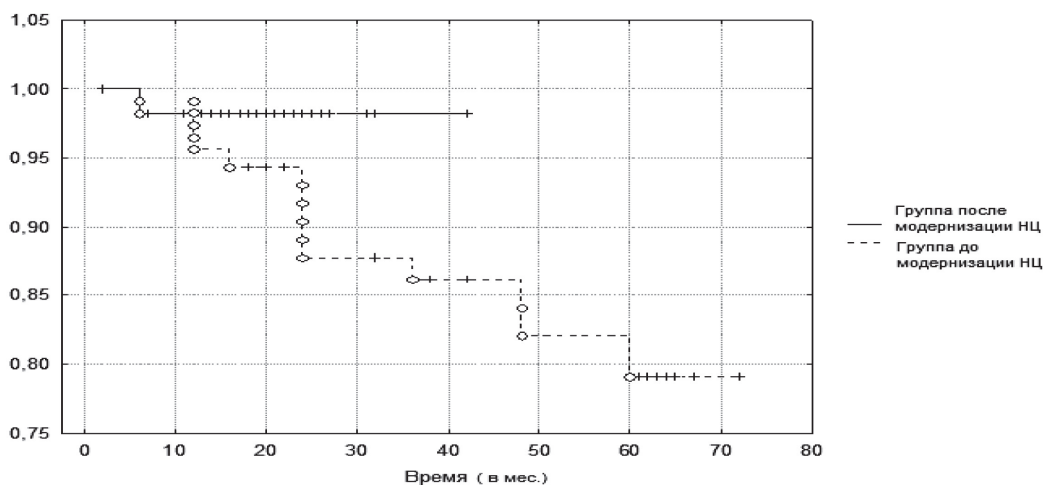


Рис. 3. Показатели однолетней выживаемости больных, получивших СФНТ после реконструкции центра

зволяет повысить пятилетнюю безрецидивную выживаемость до 48 %, не превышая уровень толерантности окружающих опухоль нормальных тканей. Применение СФНТ создает условия для проведения органосохранного лечения, существенно сокращаются сроки лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Важенин А.В.* Радиационная онкология, организация, тактика, пути развития. М.: Изд-во РАМН, 2003. 236 с.
2. *Важенин А.В.* // Научные и организационные проблемы создания и эффективного использования высокотехнологических онкорadiологических центров: Сб. материалов. М., 2007. Вып. 1.
3. *Вестник* Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. Т. 17. М., 2006.
4. *Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Втюрин Б.М. и др.* Быстрые нейтроны реактора в сочетанной гамма-нейтронной терапии больных раком органов полости рта и ротоглотки // Российский онкологический журнал. 2000. № 6. С. 4–7.
5. *Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Цыб А.Ф.* Нейтроны ядерных реакторов в лечении злокачественных новообразований. Обнинск: МРНЦ РАМН, 2001. 132 с.
6. *Зырянов Б.Н., Мусабаева Л.И., Летов В.Н., Лисин В.А.* Дистанционная нейтронная терапия. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1991. 300 с.
7. *Магда Э.П., Литвин В.И., Кандиев Я.З. и др.* Дозиметрические характеристики пучка излучения установки НГ-12 // Применение нейтронов в онкологии. Томск, 1998.
8. *Мардынский Ю.С., Бердов Б.А., Гулидов И.А., Сысоев А.С.* Применение нейтронной терапии при опухолях головы и шеи. Ростов н/Д, 1999. С. 160.
9. *Мардынский Ю.С., Андреев В.Г.* Новые подходы к лучевой терапии рака гортани // Материалы II Ежегодной российской онкологической конференции «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей». М., 1998.
10. *Мардынский Ю.С., Гулидов И.А.* Нейтроны в дистанционной лучевой терапии злокачественных новообразований // Вопросы онкологии. 1993. Т. 39, № 4–6. С. 153–161.
11. *Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Сысоев А.С. и др.* Быстрые нейтроны реактора в лечении злокачественных новообразований // Вопросы онкологии. 1997. Т. 43, № 5. С. 515–518.
12. *Мардынский Ю.С., Сысоев А.С., Гулидов И.А. и др.* Проблема использования реакторных нейтронов в комплексном лечении больных раком молочной железы // Вестник РАМН. 1996. № 5. С. 24–26.
13. *Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Втюрин Б.И.* Использование быстрых нейтронов реактора в сочетанной гамма-нейтронной терапии больных раком органов полости рта и ротоглотки. Ростов н/Д, 1999. С. 102–104.
14. *Мусабаева Л.И.* Нейтронная терапия в онкологии // Мед. радиология. 1985. № 9. С. 57–62.
15. *Мусабаева Л.И., Лисин В.А.* Режим фракционирования дозы при лучевой терапии быстрыми нейтронами 6,3 МэВ злокачественных опухолей различных локализаций // Применение нейтронов в онкологии. Томск, 1998.
16. *Мусабаева Л.И.* Быстрые нейтроны в онкологии. Томск: Изд-во НТЛ, 2000. 188 с.
17. *Мухамедов М.Р., Кицманюк З.Д., Чижевская С.Ю.* Комбинированное лечение местно-распространенного рака гортани с применением предоперационной фотонно-нейтронной терапии // Применение нейтронов в онкологии. Томск, 1998.
18. *Новиков В.А., Мусабаева Л.И., Лисин В.А.* Опухоли полости носа и околоносовых пазух (новые технологии в лечении реабилитации). Томск: Изд-во НТЛ, 2002. 202с
19. *Новиков В.А., Мусабаева Л.И., Кицманюк З.Д., Чойнзонов Е.Л.* Комбинированное лечение злокачественных новообразований полости носа и околоносовых пазух с предоперационной нейтронной терапией // Применение нейтронов в онкологии. Томск, 1998.
20. *Особенности механизмов действия плотниоизирующих излучений* / Под ред. А.В. Савич, В.Н. Мазурик. М.: Медицина, 1985. 232 с.
21. *Тырсына Е.Г.* Изучение феномена приобретенной радиорезистентности опухолевых клеток: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002. 47 с.
22. *Чижевская С.Ю.* Применение нейтронной терапии при опухолях головы и шеи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2000. 20 с.
23. *Catterall M., Bewley D.K.* Fast neutrons in the atment of Cancer. London, Academic Press, New York, Grune Stratto, 1979. P. 394.
24. *Catterall M.* Fast neutrons compared with megavoltage x-rays in treatment of patients with supratentorial glioblastoma: a control pilot study // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1980. Vol. 6, № 3. P. 216–266.
25. *Ngo F.Q., Han A., Utsumi H., Elkund M.* Comparative radiobiology of fast neutrons: relevance to radiotherapy and basic studies // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1977. Vol. 3, № 1. P. 187–193.
26. *Maor M., Shoenfeld D., Hendrickson F. et al.* Evaluation of a neutron boost in head and neck cancer: results of the randomized RTOG trial 78–08 // Amer. J. Clin. Oncol. 1986. Vol. 9, № 1. P. 61–67.

Поступила 1.04.07